

**(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG**

**(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro**



**(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
30. Januar 2003 (30.01.2003)**

PCT

**(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/007966 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/55, 31/517, 31/485, A61P 25/34

(81) Bestimmungsstaaten (national): AU, BG, BR, BY, CA, CN, CO, CZ, EE, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PH, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, ZA.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/07477

(84) Bestimmungsstaaten (regional): eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).

(22) Internationales Anmeldedatum: 5. Juli 2002 (05.07.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

Erklärungen gemäß Regel 4.17:
 — hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AU, BG, BR, BY, CA, CN, CO, CZ, EE, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PH, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, ZA, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR)
 — Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität: 101 34 038.9 12. Juli 2001 (12.07.2001) DE

Veröffentlicht:
 — mit internationalem Recherchenbericht

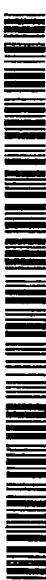
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): HF ARZNEIMITTELFORSCHUNG GMBH [DE/DE]; St. Johannes 5, 59368 Werne (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MOORMANN, Joachim [DE/DE]; Schulstrasse 5, 59368 Werne (DE). MUCKE, Hermann [AT/AT]; Enenkelstrasse 28/32, A-1160 Wien (AT). OPITZ, Klaus [DE/DE]; Görlitzerstr. 102, 48157 Münster (DE).

(74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Bussardweg 10, 50389 Wesseling (DE).



A1

(54) Title: ACTIVE SUBSTANCE COMBINATION FOR MEDICAMENTOUS THERAPY OF NICOTINE DEPENDENCY

(54) Bezeichnung: WIRKSTOFF-KOMBINATION ZUR MEDIKAMENTÖSEN THERAPIE DER NIKOTINABHÄNGIGKEIT

(57) Abstract: The invention relates to an active substance combination of at least one modulator of the cholinergic system comprising at least one substance blocking central opioid receptors for medicamentous treatment of nicotine dependency.

WO 03/007966 A1

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine Wirkstoff-Kombination aus zumindest einem Modulator des cholinergen Systems mit zumindest einer zentralen Opioidrezeptoren blockierenden Substanz zur medikamentösen Behandlung der Nikotinabhängigkeit.

WO 03/007966

PCT/EP02/07477

WIRKSTOFF-KOMBINATION ZUR MEDIKAMENTÖSEN THERAPIE DER NIKOTINABHÄNGIGKEIT

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft Wirkstoff-Kombinationen und deren Verwendung zur medikamentösen Therapie der Nikotinabhängigkeit, insbesondere in Bezug auf den Zigarettenkonsum. Dabei besteht die Wirkstoff-Kombination aus zumindest einem Modulator des cholinergen Systems mit zumindest einer das Opioide-Rezeptorsystem modulierenden Substanz. Des weiteren betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der angesprochenen Wirkstoff-Kombinationen zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Therapie des Nikotinkonsums, insbesondere des Konsums von Zigaretten, beitragen.
- 15 Die Zuführung von Nikotin und verwandten Tabakalkaloiden durch inhalierendes Rauchen, weit seltener auch durch Kauen oder Schnupfen von Tabakprodukten, hat zentralnervös anregende Effekte, die vor allem auf der Stimulierung der cholinergen und dopaminergen Reizleitungssysteme beruhen. Nach heutigem Erkenntnisstand ist dies auf eine funktionelle Aktivierung und verstärkte Expression der präsynaptischen „nikotinischen“ Acetylcholin-Rezeptoren (nAChR) zurückzuführen, an denen außer dem natürlichen Agonisten Acetylcholin auch Nikotin in gleicher Weise wirkt und die vermehrte Ausschüttung der betreffenden Neurotransmitter (Acetylcholin und Dopamin) bewirken kann. In gleicher Weise, nämlich in Richtung auf eine Erhöhung des intrasynaptischen Dopaminspiegels, wirkt sich die Hemmung der Monoaminoxidase (MAO)-Enzyme durch Tabakprodukte aus; starke Raucher weisen eine um 20-40% erniedrigte Aktivität von MAO-A und MAO-B auf (siehe z.B. Berlin und Anthenelli, *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2001; 4(1):33-42). Das Zusammenspiel dieser cholinergen und dopaminergen Faktoren bewirkt einen erhablichen Teil der vom Raucher erwünschten kognitiven und stimmungsaufhellenden „Rewarding“-Effekte (siehe dazu Volodymyr et al., *Nature* 1997; Vol. 390, 401-404), jedoch werden auch ande-

re Reizleitungssysteme, welche Noradrenalin, Serotonin, Gamma-Amino-buttersäure (GABA) und insbesondere auch opioidähnlich wirkende Peptide als Neurotransmitter verwenden, direkt oder indirekt moduliert und in ein neues, gegenüber dem Nichtraucher verändertes neurobiologisches Gleichgewicht gebracht.

Starkes und über Jahre fortgesetztes Rauchen führt bekanntermaßen zu einer Fülle schwerer und mit erheblicher Mortalität verbundener funktioneller Erkrankungen der Lungen und des Herz-Kreislauf-Systems sowie zu einem vermehrten Auftreten bestimmter Karzinome. In Nationen mit entwickelten Gesundheitssystemen ist das Rauchen heute die häufigste Ursache von statistisch vorzeitigen Todesfällen. Für Deutschland rechnet man mit 11.0000 direkt nikotinbedingten Todesfällen und 80 Milliarden Mark jährlich an Folgekosten.

Aufgrund der oben erwähnten nikotininduzierten neurophysiologischen Veränderungen bewirkt jedoch der Versuch, das Rauchen einzuschränken oder einzustellen, erhebliche Entzugserscheinungen. Tatsächlich liegt der Erfolg der Behandlung der Nikotinabhängigkeit mit permanenten Abstinenzraten zwischen 10 und 35 Prozent insgesamt noch unter den Resultaten bei Alkoholabhängigkeit. Ärztliches Zureden allein ist nur in ca. 5% der Fälle erfolgreich. Pharmakologische Substitution durch Nikotinpflaster hat dauernde Erfolgsquoten von 10-15%, was sich durch zusätzliche Verhaltenstherapie im besten Fall auf 30-35% steigern lässt. Dabei ist jedoch zu bedenken, dass die transdermale Verabreichung von Nikotin zwar die Aufnahme von Karzinogenen aus dem Rauch ausschaltet, die direkt nikotinbedingten kardiovaskulären Risiken jedoch in keiner Weise beeinflusst.

Eine nikotinfreie orale Substitution steht in Form des Wirkstoffes Bupropion (Zyban®, GlaxoSmithKline) zur Verfügung, der auf noradrenerger und dopaminerger Ebene wirkt und in klinischen Studien eine 1-Jahres-Abstinenzquote von 28% (verglichen mit 8% für Placebo) erzielt hat und auch in anderen Parametern

WO 03/007966

PCT/EP02/07477

3

der Rauchentwöhnung nicht signifikant wirkungsvoller als transdermales Nikotin ist.

- Es besteht somit in unveränderter Weise Bedarf an einer nicht auf direkter Nikotinsubstitution beruhenden Therapie, welche die Reduktion des Tabakkonsums in unschädlicher und möglichst nebenwirkungsarmer Weise unterstützt. Es fehlt daher seit Jahren nicht an Versuchen, pharmakologische Verbesserungen in die Raucherentwöhnung einzuführen, wobei neben cholinergen Modulatoren den Opioideantagonisten besondere Aufmerksamkeit geschenkt wird, da die das Substanzverlangen („Craving“) bewirkenden Mechanismen im Opioide-System lokalisiert gesehen werden.
- Als Alternative zur Unterstützung des Nikotinentzuges mittels cholinriger Modulatoren wird z.B. in den Druckschriften DE 43 01 782 (äquivalent EP 0 680 326 bzw. US 5 643 905) die Verwendung von Galanthamin vorgeschlagen, welches das Verlangen nach Nikotin unterdrücken soll. In gleicher Weise gilt dies für Desoxypeganin, welches in DE 199 06 979 (äquivalent WO 00 48 445) für diesen Zweck beansprucht wird und aufgrund seiner gleichzeitigen Hemmung von Monoaminoxydinasen besonders hohes therapeutisches Potential hat.
- Darüberhinaus beschreibt US 5 932 238 ein für Galanthamin geeignetes transdermales therapeutisches System.

Galanthamin wird auch zur Behandlung der Poliomyelitis, der Alzheimerschen Krankheit und verschiedener Erkrankungen des Nervensystems eingesetzt, sowie zur Behandlung des Engwinkelglaukoms.

Galanthamin bzw. Galantamin (4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro-(3a,3,2-ef)-(2)-benzazepin-6-ol) ist ein tetracyclisches Alkaloid, das bei bestimmten Pflanzen, insbesondere bei Amaryllidaceen, vorkommt. Es kann

aus diesen Pflanzen mittels bekannter Verfahren gewonnen werden (z. B. gemäß DE 195 09 663 A1 oder DE-PS 11 93 061) oder auf synthetischem Wege (z. B. Kametani et al., *Chem. Soc. C.* 6, 1043-1047 (1971); Shimizu et al., *Heterocycles* 8, 277-282 (1977)) hergestellt werden.

Aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften wird Galanthamin zur Gruppe der reversibel wirkenden Cholinesterasehemmstoffe gezählt. Gleichzeitig stimuliert Galanthamin auch die Ausschüttung des Neurotransmitters Acetylcholin durch direkte Stimulation der präsynaptischen nikotinischen Acetylcholinrezeptoren. Ein analoger Vorgang erfolgt auch auf dopaminergen präsynaptischen Nervenendigungen, wo es die Ausschüttung von Dopamin fördert. Diese Eigenschaften des Galanthamin sollen nach gängigen Theorien das „Craving“ unabhängig von kognitiver Kontrolle reduzieren. Dies stellt den theoretischen Unterbau der auf die Therapie der Alkoholabhängigkeit bzw. der Symptome des Alkoholentzuges Bezug nehmenden Druckschriften DE 40 10 079 und US 5 932 238 dar und findet auch in der Patentschrift DE 101 29 265.1, welche Kombinationen von Galanthamin mit Hemmstoffen neuroexzitatorischer Prozesse im Alkoholabusus beschreibt, entsprechende Erwähnung.

Der für Galanthamin beschriebene kombinierte direkte cholinerge und indirekte dopaminerige Effekt lässt sich auch mit Substanzen erzielen, die gleichzeitig die Acetylcholinesterase und die Monoaminoxidase inhibieren. Dies ist beispielsweise beim Desoxypeganin der Fall, das insbesondere in der älteren Literatur auch als Desoxyvasicin bezeichnet wird. Darüberhinaus wurde vorgeschlagen, Desoxypeganin ebenfalls zur Behandlung der Nikotinabhängigkeit durch Verminderung des Verlangens nach Nikotin oder zur Substitutionstherapie von Drogensüchtigen bzw. zur Behandlung von Entzugserscheinungen während einer Entzugstherapie anzuwenden (WO 00 48 582) sowie auch zur medikamentösen Therapie des Alkoholmissbrauchs und der Alzheimer'schen Demenz. Außerdem kann Desoxypeganin als Choli-

WO 03/007966

PCT/EP02/07477

5

nesterasehemmer als Antidot oder Prophylaktikum bei Vergiftungen durch organische Phosphorsäureester eingesetzt werden, wobei es die zerebrale Wirkung cholinriger Gifte antagonisiert.

5 Desoxypeganin (1,2,3,9-Tetrahydropyrrolo[2,1-b]chinazolin) ist ein Alkaloid der Summenformel $C_{11}H_{12}N_2$, das in Pflanzen aus der Familie der Zygophyllaceae enthalten ist. Die Gewinnung von Desoxypeganin erfolgt vorzugsweise durch Isolierung aus der Steppenraute (*Peganum harmala*) oder durch Synthese.

10 Trotz ihrer doppelten Wirkmechanismen sind Galanthamin und Desoxypeganin nur beschränkt geeignet, das Rauchverlangen wirksam zu unterdrücken. Der Grund dafür dürfte darin liegen, daß das Verlangen nach Tabakkonsum nach derzeitigem Wissensstand 15 von dem durch regelmäßiges Rauchen aktivierten endogenen Opioid-System entscheidend mitbestimmt wird.

Opoidrezeptor-Antagonisten, von denen einige in der Entzugs-therapie für Alkohol- und Opiatabusus seit längerer Zeit in 20 klinischer Verwendung stehen, sind daher ebenfalls zur Unterstützung der Rauchentwöhnung vorgeschlagen worden, so z.B. die eng verwandten Wirkstoffe Naltrexon, Naloxon und Nalbuphin in oralen Formulierungen bzw. in Form transdermaler therapeutischer Systeme (US 6 004 970, US 4 573 995), ebenso Nalmefen 25 (US 5 852 032). Gleiches gilt für die 5,9-Dimethylbenzomorphane Cyclazocin (US-5 965 567, Maisonneuve und Glick, NeuroReport 1999; 10: 693-696) und Pentazocin. Diese zeigen ein differenziertes Wirkungsspektrum (an mu-Opioidrezeptoren antagonistisch und an kappa-Opioidrezeptoren 30 agonistisch, ebenso Modulation von sigma-Rezeptoren).

Da von diesen Substanzen über Naltrexon die umfangreichsten Daten bei der Anwendung am Menschen vorliegen, wurde es auch zur Bekämpfung des Rauchverlangens am intensivsten untersucht. 35 Die dabei erhaltenen Ergebnisse sind durchaus widersprüchlich. Obwohl Fallberichte und kleinere Studien zeigten, dass Naltr-

exon unter bestimmten Umständen den Rauchgenuss und die Zahl der pro Tag gerauchten Zigaretten reduzieren kann (*Psychopharmacology* 1998; 140(2): 185-190 sowie *J. Clin. Psychiatry* 1998; 59(1): 30-31 und *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2000; 66(3): 563-572), waren die Resultate dreier randomisierter klinischer Studien mit insgesamt 180 Rauchern negativ (*Psychopharmacology* 1995; 120(4): 418-425, *Addiction* 1999; 94(8): 1227-1237 und *J. Addict. Dis.* 1999; 18(1): 31-40). Ebenso stehen Daten, nach denen Naltrexon in Kombination mit transdermal verabreichtem Nikotin den Rauchstimulus dämpfen soll (*Psychopharmacology* 1999; 142(2): 139-143), andere Ergebnisse gegenüber, nach denen Naltrexon die tabakvermeidende Wirkung zuvor applizierter Nikotingflaster sogar aufhebt (*Psychopharmacology* 1999; 143(4): 339-346), was im Einklang mit Daten aus früheren Tierversuchen steht. Erkenntnisse aus elektrophysiologischen in vitro-Experimenten, die nahe legen, dass Naltrexon bestimmte Subtypen nikotinischer Rezeptoren im Gehirn hinsichtlich Aktivität und Expression in unterschiedlicher Weise beeinflusst (*Neuropharmacology* 2000; 39(13), 2740-2755), können eventuell als teilweise Erklärung des letztgenannten Phänomens dienen, ebenso wie individuelle Unterschiede der Aufnahme von oral gegebenem Naltrexon und seiner im Gehirn erreichten Konzentration.

Insgesamt wird daher die Reduktion des Tabakkonsums also weder durch alleinige Gabe von Modulatoren nikotinischer Rezeptoren noch durch die alleinige Gabe von im Alkoholentzug eingesetzten Opioidrezeptor-Antagonisten in befriedigender Weise erreicht. Ziel der vorliegenden Erfindung war daher die Bereitstellung von Wirkstoffkombinationen zur Herstellung von Arzneimitteln, durch die das Rauchverlangen in besserer Weise als durch die oben geschilderten Verfahren gedämpft wird, ohne jedoch Nebenwirkungen hervorzurufen, die ihrerseits das durch vermehrten Stress hervorgerufene Rauchverlangen steigern.

WO 03/007966

PCT/EP02/07477

7

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die der vorliegenden Erfindung zugrundeliegende Aufgabe durch die Kombination von bestimmten als Modulatoren des cholinergen Systems wirkenden Substanzen mit primär als Opioidezeptor-Antagonisten wirkenden Substanzen besonders gut gelöst werden kann.

Erfindungsgemäß werden Modulatoren des cholinergen Systems verwendet, die neben ihrer inhibitorischen Wirkung auf Cholinesterasen auch auf dopaminerige Nervenendigungen wirken. Dies kann beispielsweise durch Substanzen erfolgen, die als Cholinesteraseinhibitoren auch nikotinische Acetylcholinrezeptoren an den präsynaptischen Nervenendigungen cholinriger und dopaminerger Nervenendigungen direkt stimulieren oder durch Substanzen, die gleichzeitig die Acetylcholinesterase und die Monoaminoxidase inhibieren.

Bevorzugt werden als Modulatoren des cholinergen Systems mit den zuvor angesprochenen Eigenschaften Galanthamin oder Desoxypeganin oder deren pharmakologisch akzeptable Derivate verwendet. Es versteht sich für den Fachmann von selbst, daß Galanthamin oder Desoxypeganin in Form ihrer freien Basen oder in Form ihrer bekannten Salze oder Derivate verwendet werden. So können beispielsweise anstelle der Salze bzw. Additionsverbindungen des Galanthamins auch sämtliche in der wissenschaftlichen Literatur und in Patentschriften aufgeführten bzw. beanspruchten Derivate des Galanthamins verwendet werden, insoweit diese entweder Inhibitoren der Cholinesterase-Enzyme oder Modulatoren der nikotinischen Acetylcholinrezeptoren sind bzw. beide pharmakologischen Aktivitäten kombiniert ausüben. Darunter sind insbesondere zu verstehen:

- Die in den Patentschriften der Familien WO-96 12 692 / EP 0 787 115 / US 6 043 359 sowie WO 97 40 049 / EP 0 897 387 und WO 0 32 199 (Waldheim Pharmazeutika GmbH. bzw. Sanochemia Pharmazeutika AG) angeführten Verbindungen, darunter insbesondere:

WO 03/007966

PCT/EP02/07477

8

- (-) -N-Demethylgalanthamin;
(-) - (N-Demethyl) -N-allylgalanthamin;
(-) - (6-Demethoxy) -6-hydroxygalanthamin (SPH-1088);
(+/-) N-Demethylgalanthamin N-tert-butyl carboxamid (SPH-1221);
5 (-) N-Demethylgalanthamin N-tert-butyl carboxamid

- Die in den Patentschriften der Familien EP 0 648 771 und EP 0 653 427 (Hoechst Roussel Pharmaceuticals Inc.) sowie Drugs Nut. 21(6), 621-635 (1996) und J. Pharmacol. Exp. Ther. 10 277(2), 728-738 (1996) angeführten Verbindungen, darunter insbesondere:

(-) -6-O-Demethylgalanthamin;
(-) - (6-O-Acetyl) -6-O-demethylgalanthamin (P11012);
15 (-) - (6-O-Demethyl) -6-O- [(adamantan-1-yl) carbonyl] galanthamin (P11149);
(-) - (6-O-Demethyl) -6-O- (triethylsilyl) galanthamin;
(-) - (6-O-Demethyl) -6-O- (triisopropylsilyl) galanthamin;
(-) - (6-O-Demethyl) -6-O- (trimethylsilyl) galanthamin;
20
- Die in den Patentschriften der Familien WO 97 03 987 / EP 0 839 149 / US 5 958 903 (Societe de Conseils de Recherches et D'Applications Scientifiques, S.C.R.A.S) angeführten Verbindungen, darunter insbesondere:
25
(6-O-Demethyl) -6-O- (8'-phtalimidooctyl) galanthaminium bromhydrat;
(6-O-Demethyl) -6-O- (4'-phtalimidobutyl) galanthaminium bromhydrat;
30 (6-O-Demethyl) -6-O- (10'-phtalimidododecyl) galanthaminium bromhydrat;
(6-O-Demethyl) -6-O- (12'-phtalimidododecyl) galanthaminium bromhydrat;
35 10-N-Demethyl-10-N- (10'-phtalimidobutyl) galanthaminium trifluoracetat;

WO 03/007966

PCT/EP02/07477

9

10-N-Demethyl-10-N-(10'-phtalimidohexyl)galanthaminium trifluoracetat

10-N-Demethyl-10-N-(10'-phtalimidooctyl)galanthaminium bromhydrat;

5 10-N-Demethyl-10-N-(10'-phtalimidododecyl)galanthaminium bromhydrat;

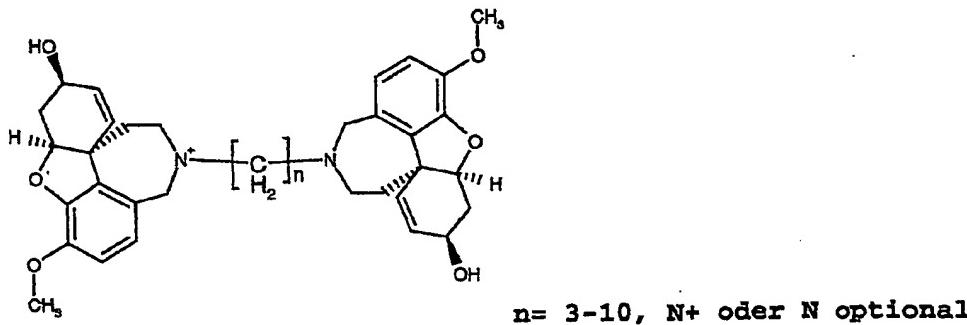
10-N-Demethyl-10-N-(12'-phtalimidododecyl)galanthaminium bromhydrat;

10-N-Demethyl-10-N-(6'-pyrrollohexyl)galanthaminium bromhydrat

10

Die unter anderem in der Veröffentlichung *Bioorg. Med. Chem.* 6(10), 1835-1850 (1998) beschriebenen (-)N,N'-Demethyl-N,N'-Bis-Galantaminderivate folgender Strukturformel, wobei die Überbrückungsgruppe („Alkyl-Spacer“) zwischen den Stickstoffatomen der beiden Galanthamin-Moleküle 3-10 CH₂-Gruppen lang sein kann und unabhängig davon eines der beiden Galanthamin-Moleküle eine positive Ladung am Stickstoffatom tragen kann (Galanthaminium-Kation):

20

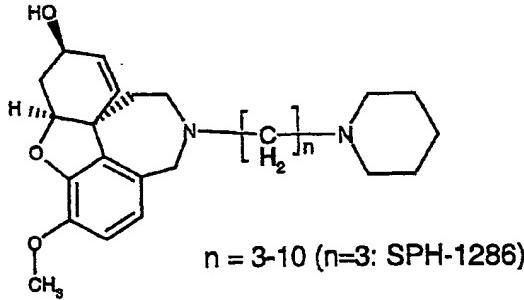


25 - Das unter anderem in der Veröffentlichung *J. Cerebral Blood Flow Metab.* 19(Suppl. 1), S19 (1999) sowie in *Proteins* 42, 182-191 (2001) beschriebene (-)N-Demethyl-N-(3-piperidinopropyl)galanthamin (SPH-1286) sowie dessen Analoga mit „Alkyl-Spacern“ von bis zu 10 CH₂-Gruppen Länge:

WO 03/007966

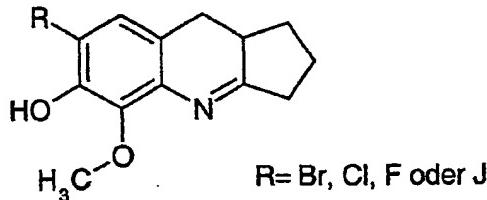
PCT/EP02/07477

10



In gleicher Weise sind anstelle von Desoxypeganin auch dessen
in der Literatur beschriebene Derivate zu verstehen, insoweit
5 diese gleichzeitig Hemmstoffe der Acetylcholinesterase und von
Monoaminoxidasen sind. Dazu zählen das in *Synthetic Commun.*
25(4), 569-572 (1995) beschriebene 7-Bromdesoxy-peganin, eben-
so die in *Drug Des. Disc.* 14, 1-14 (1996) beschriebenen 7-
Halo-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganine der allgemeinen Formel

10



- 7-Brom-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganin
7-Chlor-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganin
15 7-Fluor-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganin
7-Jod-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganin

Des weiteren sind auch die in *Ind. J. Chem.* 24B, 789-790
(1985) beschriebenen Derivate des Desoxypeganins verwendbar,
20 nämlich 1,2,3,9-Tetrahydro-6,7-methylenedioxypyrrolo[2,1-
b]chinazolin und 2,3-Dihydro-6,7-dimethoxypyrrolo[2,1-
b]chinazolin-9(1H)-on.

Die verabreichte Einzeldosis von Galanthamin oder einem seiner
25 pharmakologisch akzeptablen Salze oder Derivate liegt vorzugs-

WO 03/007966

PCT/EP02/07477

11

weise im Bereich von 1 bis 50 mg, wohingegen die verabreichte Einzeldosis von Desoxypecganin oder einem seiner pharmakologisch akzeptablen Salze oder Derivate vorzugsweise im Bereich von 10 bis 500 mg liegt.

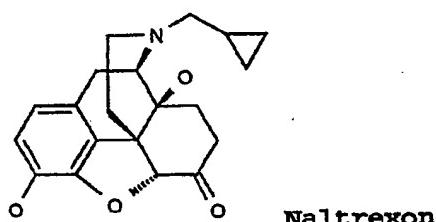
5

Nach der Erfindung werden Galanthamin oder Desoxypecganin oder eines ihrer pharmakologisch akzeptablen Salze oder Derivate mit zumindest einer Substanz kombiniert, die antagonistische Wirkungen an Opioidrezeptoren entfaltet.

10

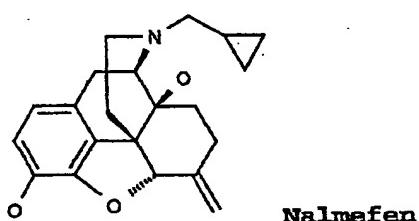
Besonders vorteilhaft wird die Aufgabe durch eine Kombination mit Vertretern bestimmter Opioidrezeptorantagonisten und pharmakologisch akzeptabler Verbindungen erfüllt. Dazu zählen vor allem

15



4,5-Epoxy-17-(cyclopropylmethyl)- 3,14-dihydroxymorphinan-6-on

20

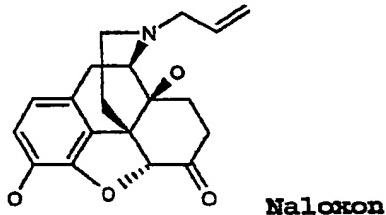


4,5-Epoxy-5alpha-17-(cyclopropylmethyl-6-methylen-morphinan-3,14-diol

WO 03/007966

PCT/EP02/07477

12



Naloxon

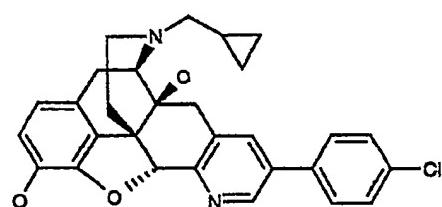
4,5-Epoxy-3,14-dihydroxy-17-(2-propenyl)morphinan-6-on

sowie Nalorphin und Nalbuphin.

5

Es ist offensichtlich, dass diese Substanzen in Form aller ihrer pharmakologisch akzeptablen Salze und Additionsverbindungen angewendet werden können. So kann Naltrexon statt des meist verwendeten Hydrochlorides auch als Hydrobromid usw. eingesetzt werden. Ebenso ist offensichtlich, dass anstelle der oben angeführten Substanzen auch deren Derivate mit vergleichbarer pharmakologischer Wirksamkeit eingesetzt werden können, vor allem sämtliche in WO 0 112 196 (Southern Research Institute) beanspruchten, worunter sich insbesondere das folgende

10 Derivat des Naltrexons befindet:

**5'-(4-Chlorophenyl)-17-(cyclopropylmethyl)-6,7-didehydro-3,14-dihydroxy-4,5α-epoxypyrido[2',3':6,7]morphinan**

20

Die verabreichte Einzeldosis von Naltrexon oder einem seiner pharmakologisch akzeptablen Salze oder Derivate liegt vorzugsweise im Bereich von 1 bis 200 mg.

25

Ebenso ist der Opioidrezeptormodulator Cyclazocin in seinen beiden stereoisomeren Formen ((+)) und ((-)) sowie als razemisches Gemisch einsetzbar, desgleichen Pentazocin. Die verab-

WO 03/007966

PCT/EP02/07477

13

reichte Einzeldosis von Cyclazozin bzw. Pentazocin oder einem seiner pharmakologisch akzeptablen Salze oder Derivate liegt vorzugsweise im Bereich von 5 bis 100 mg.

5 Die Arzneiformen, welche gemäß vorliegender Erfindung zur Verabreichung einer Kombination von Modulatoren des cholinergen Systems mit einer als Opioidrezeptorantagonisten bzw. Opioidezeptor-Modulator wirkenden Substanz verwendet werden, können einen oder mehrere folgender Zusatzstoffe enthalten:

- 10 - Antioxydantien, Synergisten, Stabilisatoren;
- Konservierungsmittel;
- Geschmackskorrigentien;
- Färbemittel;
15 - Lösemittel, Lösungsvermittler;
- Tenside (Emulgatoren, Solubilisatoren, Benetzer, Entschäumer);
- Viskositäts- und Konsistenzbeeinflusser, Gelbildner;
- Resorptionsbeschleuniger;
- Adsorptionsmittel, Feuchthaltemittel, Gleitmittel;
20 - Zerfalls- und Lösungsbeeinflusser, Füllmittel (Streckmittel), Peptisatoren;
- Freisetzungsvorzögerer.

25 Diese Aufzählung ist nicht abschließend; die in Frage kommenden physiologisch unbedenklichen Substanzen sind dem Fachmann bekannt.

30 Die Verabreichung einer Kombination von Modulatoren des cholinergen Systems mit Opioidrezeptor-Antagonisten bzw. Modulatoren kann oral oder parenteral erfolgen. Für die orale Verabreichung können Arzneimittel in bekannten Darreichungsformen, wie Tabletten, Dragees oder Pastillen, hergestellt werden. Daneben kommen auch flüssige oder halbflüssige Darreichungsformen in Betracht, wobei der Wirkstoff als Lösung oder Suspension vorliegt. Als Löse- oder Suspendierungsmittel können Was-

WO 03/007966

PCT/EP02/07477

14

ser, wässrige Medien oder pharmakologisch unbedenkliche Öle (vegetabilische oder Mineralöle) verwendet werden.

Vorzugsweise sind die eine Kombination von Modulatoren des cholinergen Systems mit einem Opioidrezeptor-Antagonisten bzw. Modulator enthaltenden Arzneimittel als Depot-Arzneimittel formuliert, welche in der Lage sind, diesen Wirkstoff über einen längeren Zeitraum in kontrollierter Weise an den Organismus abzugeben.

Darüber hinaus kann die Verabreichung einer Kombination von Modulatoren des cholinergen Systems mit einem Opioidrezeptor-Antagonisten bzw. Modulator nach der Erfindung auch auf parenteralem Wege erfolgen. Hierzu können transdermale oder transmucosale Darreichungsformen besonders vorteilhaft für die erfundungsgemäße Verabreichung einer Kombination von Modulatoren des cholinergen Systems mit einem Opioidrezeptor-Antagonisten verwendet werden, insbesondere klebende transdermale therapeutische Systeme (Wirkstoffpflaster). Diese ermöglichen es, den Wirkstoff über einen längeren Zeitraum in kontrollierter Weise über die Haut an den zu behandelnden Patienten abzugeben.

Ein weiterer Vorteil ist, daß eine missbräuchliche Verwendung bei parenteralen Applikationsformen weniger leicht möglich ist als bei oralen Darreichungsformen. Durch die vorgegebene Wirkstoff-Freisetzungsfäche und die vorbestimmte Freisetzungsraten kann eine Überdosierung seitens des Patienten weitgehend ausgeschlossen werden. Außerdem sind transdermale Darreichungsformen aufgrund weiterer Eigenschaften sehr vorteilhaft, z. B. Vermeidung des First-Pass-Effektes oder eine bessere, gleichmäßige Steuerung des Blutspiegels.

Derartige transdermale, eine Kombination von Modulatoren des cholinergen Systems mit einem Opioidrezeptor-Antagonisten bzw. Modulatoren enthaltenden Systeme weisen üblicherweise eine wirkstoffhaltige, haftklebende Polymermatrix auf, die auf der

WO 03/007966

PCT/EP02/07477

15

hautfernen Seite von einer wirkstoffundurchlässigen Rück-
schicht bedeckt ist, und deren klebende, wirkstoffabgebende
Oberfläche vor der Applikation mit einer ablösbarer Schutz-
schicht bedeckt ist. Die Herstellung solcher Systeme und die
5 dabei verwendbaren Grundstoffe und Hilfsstoffe sind dem Fach-
mann grundsätzlich bekannt; beispielsweise wird der Aufbau
solcher transdermalen therapeutischen Systeme in den deutschen
Patenten DE 33 15 272 und DE 38 43 239 oder in den US-Patenten
4 769 028, 5 089 267, 3 742 951, 3 797 494, 3 996 934 und 4
10 031 894 beschrieben.

Die erfindungsgemäße Kombination eines Modulators des choli-
nergen Systems mit einem Opioidrezeptor-Antagonisten bzw. -Mo-
dulator kann bei der Nikotinentwöhnung verwendet werden, um
15 den Konsum von Tabakprodukten zu verringern, insbesondere den
von Zigaretten, jedoch auch von Kautabak.

In beispielhafter Weise wird die Aufgabe der Erfindung wie
folgt gelöst, ohne daß der Umfang der Erfindung durch diese
20 beispielhafte Aufzählung eingeschränkt werden soll.

Beispiel 1

Oral oder transdermal zu verreichendes Medikament, welches
pro Einzeldosis 1 mg bis 50 mg Galanthamin in Form eines sei-
25 ner pharmakologisch akzeptablen Salze, vorzugsweise in Form
seines Hydrobromids, oder Additionsverbindungen und 10 bis 100
mg Naltrexon, vorzugsweise in Form des Hydrochlorids, enthält.

Beispiel 2

30 Oral oder transdermal zu verreichendes Medikament, welches
pro Einzeldosis 10 mg bis 500 mg Desoxyypeganin in Form eines
seiner pharmakologisch akzeptablen Salze, vorzugsweise in Form
seines Hydrochlorids, oder Additionsverbindungen und 10 bis
100 mg Naltrexon, vorzugsweise in Form des Hydrochlorids, ent-
35 hält.

WO 03/007966

PCT/EP02/07477

16

ANSPRÜCHE

1. Wirkstoff-Kombination aus zumindest einem Modulator des cholinergen Systems mit zumindest einer das Opioid-Rezeptorsystem modulierenden Substanz zur medikamentösen Therapie der Nikotinabhängigkeit.
5
2. Wirkstoff-Kombination nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Modulator oder zumindest einer der Modulatoren des cholinergen Systems ein Inhibitor der Cholinesterase ist, der vorzugsweise auch auf dopaminerige Nervenendigungen wirkt, wobei dieser Modulator vorzugsweise aus der Gruppe ausgewählt ist, die Galanthamin und Desoxypeganin in Form ihrer freie Base, ihrer Salze und Additions-verbindungen sowie deren pharmakologisch akzeptable Derivate umfaßt.
10
3. Wirkstoff-Kombination nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die das Opioid-Rezeptorsystem modulierende Substanz oder zumindest eine der das Opioid-Rezeptorsystem modulierenden Substanzen aus der Gruppe ausgewählt ist, die Naltrexon, Nalmefen, Naloxon, Nalorphin, Nalbuphin sowie deren pharmakologisch akzeptable Salze, Derivate und Additionsverbindungen umfaßt.
15
4. Wirkstoff-Kombination nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die das Opioid-Rezeptorsystem modulierende Substanz oder zumindest eine der das Opioid-Rezeptorsystem modulierenden Substanzen vorzugsweise aus der Gruppe ausgewählt ist, die Naltrexon-Hydrochlorid, Naltrexon-Hydrobromid und 5'-(4-Chlorphenyl)-17-(cyclopropylmethyl)-6,7-didehydro-3,14-dihydroxy-4,5α-epoxypyridol-[2',3':6,7]morphinan umfaßt.
20
- 35 5. Wirkstoff-Kombination nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die das Opioid-Rezeptorsystem modulie-

rende Substanz oder zumindest eine der das Opioid-Rezeptorsystem modulierenden Substanzen aus der Gruppe ausgewählt ist, die Cyclazocin und Pentazocin in jeder ihrer beiden stereoisomeren Formen und als Gemisch sowie deren pharmakologisch akzeptable Salze und Derivate umfaßt.

- 5 6. Wirkstoff-Kombination nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Arzneiform vorliegt, wobei die zu verabreichende Einzeldosis von Gantlanthamin, seinen pharmakologisch akzeptablen Salzen, Additionsverbindungen oder Derivaten vorzugsweise in einem Bereich von 1 - 50 mg liegt, oder die zu verabreichende Einzeldosis von Desoxyypeganin oder seinen pharmakologisch akzeptablen Salzen, Additionsverbindungen oder Derivaten vorzugsweise in einem Bereich von 10 - 500 mg liegt.
- 10 7. Wirkstoff-Kombination nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Arzneiform vorliegt, wobei die zu verabreichende Einzeldosis von Naltrexon, seinen pharmakologisch akzeptablen Salzen, Additionsverbindungen oder Derivaten vorzugsweise in einem Bereich von 1 bis 200 mg liegt, oder die zu verabreichen-de Einzeldosis von Cyclazocin oder Pentazocin, ihren pharmakologisch akzeptablen Salzen oder Derivaten vor-zugsweise in einem Bereich von 5 bis 100 mg liegt.
- 15 8. Wirkstoff-Kombination nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie in Form einer Arzneiform vorliegt, die eine Depotwirkung aufweist.
- 20 9. Wirkstoff-Kombination nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie in Form eines oral zu verabreichenden Arzneimittels vorliegt.

WO 03/007966

PCT/EP02/07477

18

10. Wirkstoff-Kombination nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie in Form eines parenteral zu verabreichenden Arzneimittels vorliegt.
- 5 11. Wirkstoff-Kombination nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass sie in Form eines transdermal zu verabreichenden Arzneimittels vorliegt.
- 10 12. Verwendung einer Wirkstoff-Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur medikamentösen Therapie der Nikotinabhängigkeit.
- 15 13. Verwendung einer Wirkstoff-Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung einer Arzneiform zur medikamentösen Therapie der Nikotinabhängigkeit.
- 20 14. Verwendung nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Arzneiform in Form einer oralen Darreichungsform hergestellt wird.
15. Verwendung nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Arzneiform in Form einer parenteralen Darreichungsform hergestellt wird.
- 25 16. Verwendung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Arzneiform in Form einer transdermalen Darreichungsform hergestellt wird.
17. Verwendung nach einem der Ansprüche 12 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Arzneiform eine zu verabreichende Einzeldosis von Galanthamin, seinen pharmakologisch akzeptablen Salzen, Additionsverbindungen oder Derivaten vorzugsweise in einem Bereich von 1 bis 50 mg, oder von Desoxyypeganin, seinen pharmakologisch akzeptablen Salzen, Additionsverbindungen oder Derivaten vorzugsweise in einem Bereich von 10 bis 500 mg aufweist.

WO 03/007966

PCT/EP02/07477

19

18. Verwendung nach einem der Ansprüche 12 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass die Arzneiform eine zu verabreichen-
5 de Einzeldosis von Naltrexon, seinen pharmakologisch ak-
zeptablen Salzen, Additionsverbindungen oder Derivaten
vorzugsweise in einem Bereich von 1 bis 200 mg aufweist,
oder von Cyclazocin bzw. Pentazocin oder ihren pharmako-
logisch akzeptablen Salzen oder Derivaten vorzugsweise in
einem Bereich von 5 bis 100 mg aufweist.
- 10 19. Verfahren zur medikamentösen Therapie der Nikotin-
abhängigkeit, dadurch gekennzeichnet, dass eine Wirk-
stoff-Kombination nach einem oder mehreren der Ansprüche
1 bis 5 verabreicht wird.

15